

# Abuse-proofed oral dosage form

**Publication number:** DE102004032049 (A1)

**Publication date:** 2006-01-19

**Inventor(s):** BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE]; KUGELMANN HEINRICH [DE] +

**Applicant(s):** GRUENENTHAL GMBH [DE] +

**Classification:**






- international: **A61K45/08; A61K9/14; A61K9/22; A61P25/04; A61K45/00; A61K9/14; A61K9/22; A61P25/00**

- European: A61K31/485; A61K9/20H6B; A61K9/20H6F2






**Application number:** DE200410032049 20040701

**Priority number(s):** DE200410032049 20040701

## Also published as:

 US2006002860 (A1)  
 US2008248113 (A1)  
 RU2007103707 (A)  
 MX2007000009 (A)  
 CN101027044 (A)

## Cited documents:

 DE69429710T (T2)  
 DE69400215T (T2)  
 US5948787 (A)  
 EP0682945 (A2)  
 WO2004093819 (A2)

Abstract not available for DE 102004032049 (A1)

Abstract of corresponding document: **US 2006002860 (A1)**

The present invention relates to an abuse-proofed, oral dosage form with controlled opioid-release for once daily administration, characterised in that it comprises at least one opioid with potential for abuse (A), at least one synthetic or natural polymer (C), optionally delayed-release matrix auxiliary substances, physiologically acceptable auxiliary substances (B), optionally a wax (D) and optionally at least one delayed-release coating, component (C) or (D) in each case exhibiting a breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N.

.....  
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 032 049 A1** 2006.01.19

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 032 049.7**

(22) Anmeldetag: **01.07.2004**

(43) Offenlegungstag: **19.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 45/08** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

(71) Anmelder:  
**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(74) Vertreter:  
**Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln**

(72) Erfinder:  
**Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE;**  
**Kugelman, Heinrich, 52068 Aachen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu  
ziehende Druckschriften:

**DE 694 29 710 T2**  
**DE 694 00 215 T2**  
**US 59 48 787 A**  
**EP 06 82 945 A2**  
**WO 2004/0 93 819 A2**  
**WO 04/0 37 259 A1**  
**WO 03/0 94 812 A1**  
**WO 03/0 53 417 A2**  
**WO 03/0 35 029 A1**  
**WO 97/33 566 A2**  
**WO 01/15 667 A1**  
**WO 01/08 661 A2**  
**WO 00/40 205 A2**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Gegen Missbrauch gesicherte, orale Darreichungsform**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, orale Darreichungsform mit kontrollierter Opioid-Freisetzung für eine einmal tägliche Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein Opioid mit Missbrauchspotential (A), mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), ggf. retardierende Matrix-Hilfsstoffe, physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B), gegebenenfalls ein Wachs (D) und ggf. mindestens einen retardierenden Überzug umfasst, wobei die Komponente (C) bzw. (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise von mindestens 1000 N, aufweist.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, orale Darreichungsform mit kontrollierter Opioid-Freisetzung für eine einmal tägliche Verabreichung, die wenigstens ein Opioid mit Missbrauchspotential (A), mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), ggf. retardierende Matrix-Hilfsstoffe, ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B), ggf. ein Wachs (D) und ggf. einen retardierenden Überzug umfasst, wobei die Komponente (C) bzw. (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweist.

**[0002]** Unter der Bezeichnung Opiode werden erfindungsgemäß Verbindungen verstanden, die mit mindestens einem Opioid-Rezeptor in Wechselwirkung treten. Insbesondere mit Ausnahme von (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, dessen physiologisch verträglichen Salze bzw. Derivate, werden Opiode als diejenigen Verbindungen verstanden, die ein Missbrauchspotential aufweisen.

**[0003]** Vorzugsweise werden Opiode zur Schmerzbekämpfung eingesetzt. Dazu werden Analgetika häufig in Langzeittherapien eingesetzt, beispielsweise bei tumorbedingten oder chronischen Schmerzen. Insbesondere bei einer Langzeittherapie ist es wichtig, dem Patienten eine gute Lebensqualität zu ermöglichen. Zu den Maßnahmen, die die Lebensqualität eines Patienten erhöhen, gehören u. a. Darreichungsformen, die eine einmal tägliche Verabreichung erlauben. Solche Darreichungsformen, die den Wirkstoff retardiert freisetzen, sind aber wegen der relativ hohen Menge an Opioid für den Missbraucher besonders attraktiv, um die gewünschten, rauschartigen, euphorisierenden Zustände möglichst rasch herbei zu führen.

**[0004]** Da aber retardierte Darreichungsformen, die Opiode mit Missbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von mißbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Missbraucher gewünschten Kick führen, werden diese beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln vorliegenden Darreichungsformen, für den Missbrauch vom Missbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, und geschnupft oder die Wirkstoffe aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert.

**[0005]** Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber dem oralen aber auch nasalen Missbrauch noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Opioides mit dem vom Missbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich den Kick.

**[0006]** Zur Verhinderung von Missbrauch wurde in dem US-A-4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Opioids auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

**[0007]** Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung eines parenteralen Missbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die ein Opioid und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

**[0008]** Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Missbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll der Missbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

**[0009]** Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform einen Antagonisten des Opioids, wie z. B. Naloxon oder Naltexon, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Raolix Ipecacuama = Brechwurz, oder Bitterstoffe der Darreichungsform zuzusetzen.

**[0010]** Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung eines Opioids, Pulverisierung der Darreichungsformen notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die dem Missbrauch vorangehende Pulverisierung der Darreichungsform mit den einem potentiellen Missbrauch üblicherweise zur Verfügung stehenden Mitteln zu erschweren bzw. zu verhindern und somit eine Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung für Opiode mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung bei einer einmal täglichen Verabreichung gewährleistet, aus der aber die Opiode nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

**[0011]** Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, oralen Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung wenigstens eines Opioides für eine einmal tägliche Verabreichung gelöst, die neben wenigstens einem Opioid und/oder wenigstens einer seiner physiologisch verträglichen Verbindungen, vorzugsweise Salze oder Derivate, vorzugsweise Ester oder Ether, mit Missbrauchspotential (A), mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), ggf. retardierende Matrix-Hilfsstoffe, ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B), gegebenenfalls ein Wachs (D), und ggf. mindestens einen retardierenden Überzug umfasst, wobei die Komponente (C) bzw. (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweist.

**[0012]** Durch den Einsatz von Komponenten (C) und gegebenenfalls (D) mit der angegebenen Mindestbruchfestigkeit, vorzugsweise in solchen Mengen, dass auch die Darreichungsform eine solche Mindestbruchfestigkeit aufweist, gelingt es, ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln und damit den anschließenden Missbrauch, vorzugsweise einen nasalen oder parenteralen Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu verhindern.

**[0013]** Vorzugsweise liegen die Komponenten (C) und ggf. (D) in solchen Mengen vor, daß die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise mindestens 1000 N, aufweist.

**[0014]** Ohne ausreichende Zerkleinerung der Darreichungsform ist eine gefahrlose parenterale, insbesondere intravenöse oder eine nasale Applikation nicht möglich oder die Extraktion des Wirkstoffs dauert dem Missbraucher zu lange oder ein Kick erfolgt bei missbräuchlicher, oraler Einnahme nicht oder nicht in ausreichender Weise, da keine spontane Freisetzung passiert.

**[0015]** Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform mit üblichen Mitteln verstanden, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. ein Mörser und Pistill, ein Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung.

**[0016]** Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von Opioiden mit Missbrauchspotential geeignet.

**[0017]** Opiode mit Missbrauchspotential sind dem Fachmann ebenso wie deren Dosierung und Verfahren zu deren Herstellung bekannt und können als solche, in Form ihrer entsprechenden Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, als Racemate oder Stereoisomere in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren Opioiden. Vorzugsweise wird sie zur Verabreichung an Menschen oder Säugetieren, vorzugsweise an Menschen zur Schmerzbekämpfung über eine Dauer von mindestens 24 Stunden, eines bestimmten Opioides eingesetzt.

**[0018]** Ganz besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Verhinderung des Missbrauchs eines Opioids, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Bemidon, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, Carfentanil, Clofedanol Clonitazen, (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinan-3-ol (Dihydrocodein), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-3,6 $\alpha$ -morphinandioldiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Dihydromorphon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-ethenomorphinan-3-ol (Etorphin), Fempipramid, N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinan-3-ol (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinan-3-ol (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinan-3-ol (Levorphanol), Levophenacetylmorphan, Levoxemacin, Lofentanil, Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamyl, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Methylmorphin, Metapon, 3-Methylfentanyl, 4-Methylfentanyl, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft

der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanyl), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat (Tilidin, cis und trans), Tramadol, (1R, 2R, 4S)-2-[(Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1S, 2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Reacemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl ester sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

**[0019]** Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol und deren physiologisch verträgliche Derivate oder Verbindungen, vorzugsweise deren Salze und Solvate, vorzugsweise deren Hydrochloride.

**[0020]** Weiterhin eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomeren, Stereoisomeren, Diastereomeren und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide.

**[0021]** Diese Verbindungen bzw. deren Herstellungsverfahren sind in der EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 beschrieben. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

**[0022]** Die Dosierung in der retardierten Darreichungsform wird so gewählt, dass sie für eine einmal tägliche Verabreichung gewährleistet ist. Die entsprechenden Dosierungen sind dem Fachmann bekannt.

**[0023]** Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden mindestens ein synthetisches, halbsynthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür mindestens ein Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyalkybenoxide, vorzugsweise Polymethylenoxide, Polyethylenoxide, Polypropylenoxide, Polyolefine, vorzugsweise Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylchloride, Polycarbonate, Polystyrole, Polymethacrylate, deren Copolymerisate, und Mischungen aus mindestens zwei Vertretern der genannten Polymerklassen oder der Polymeren eingesetzt. Besonders bevorzugt wird ein wasserlösliches oder wasserquellbares Polymeres eingesetzt. Die Polymeren zeichnen sich durch ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., bevorzugt von mindestens 1 Mio. bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messung, aus. Besonders bevorzugt eignen sich thermoplastische Polyalkylenoxide, wie Polyethylenoxide, mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise von mindestens 1 Mio. bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messung. Die Polyethy-

lenoxide weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17600 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen Lösung des Polymeren mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeters, Model RVF (Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (aber mit Spindel Nr. 1 bzw. 3/Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung des Polymers mit Hilfe des genannten Viskosimeters (aber mit Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

**[0024]** Die Polymeren werden vorzugsweise als Pulver zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform eingesetzt.

**[0025]** Des weiteren können neben den vorstehend genannten Polymeren zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform mindestens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs (D) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, eingesetzt werden. Bevorzugt sind Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt von höchstens 90°C aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C), vorzugsweise einem Polyethylenoxid, in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung angegebenen Methode, aufweist.

**[0026]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte nicht mit Hilfe von üblichen Zerkleinerungsmittel wie Mörsern zu pulverisieren sind. Ein oraler, parenteraler, insbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch sehr erschwert, wenn nicht ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch der erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzubeugen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe (B) weitere missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

**[0027]** So kann die erfindungsgemäße, gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben wenigstens einem Opioid mit Missbrauchspotential mindestens einem Polymer (C) und ggf. mindestens einem Wachs (D) noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)–(f) als Hilfsstoffe (B) aufweisen:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenes wässriges Extrakt, ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für die vorhandenen Opioide mit Missbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum,
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel,
- (f) wenigstens einen Bitterstoff.

**[0028]** Die Komponenten (a) bis (f) sind jede für sich allein als zusätzliche Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten gelingt es, bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen noch effektiver den Missbrauch zu erschweren.

**[0029]** In einer Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)–(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise in den Kombinationen (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder (e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

**[0030]** In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)–(f) aufweisen.

**[0031]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform als zusätzlichen Schutz gegen Missbrauch die Komponente (a) umfaßt, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Missbraucher so unangenehm ist, daß der die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme der (des) entsprechenden Opioid(e)s und/oder Opiat(e)s entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Missbraucher die Applikation nicht länger fortsetzen will oder kann.

**[0032]** Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

**[0033]** Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

**[0034]** Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

**[0035]** Vorzugsweise kann der erfindungsgemäßen Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi* Bulbus, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) Semen, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), hinzugefügt werden.

**[0036]** Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

**[0037]** Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol,  $\alpha$ -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin-Derivate, wie N-vanillyl-9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomocapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfölen, Methylmercaptosenfölen oder Methylsulfonylsenfölen, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

**[0038]** Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzenteile der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten. Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit. Unter einer Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosiseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

**[0039]** Eine weitere Möglichkeit, bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform zusätzlich gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindernde Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, die in einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenes wässriges Extrakt, ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise auch beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

**[0040]** Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Anmeldung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, Opioid- und/oder Opiat-haltige Gel beim Einbringen, vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

**[0041]** Die Viskositätssteigerung zum Gel führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer weiteren vorhandenen Komponente (a), (d) bis (f) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

**[0042]** Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren gesundheitlichen Schäden des Missbrauchers führen.

**[0043]** Zur Überprüfung, ob ein viskositätssteigerndes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird (werden) das (die) Opioid(e) und/oder Opiat(e) mit dem viskositätssteigernden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätssteigernde Mittel zur zusätzlichen Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen.

**[0044]** Sofern die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätssteigernde Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C\*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der Darreichungsform, der/des genannten viskositätssteigernden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

**[0045]** Die viskositätssteigernden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von  $\geq 5$  mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

**[0046]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätssteigernden Mittel zum Einsatz, die vorzugsweise durch Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

**[0047]** Die Komponente (C) kann auch gegebenenfalls als zusätzliches viskositätssteigerndes Mittel dienen, das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit ein Gel bildet.

**[0048]** Es ist auch möglich, die viskositätssteigernde Komponente und die übrigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Darreichungsform voneinander räumlich getrennt anzuordnen.

**[0049]** Des weiteren kann die erfindungsgemäße Darreichungsform zusätzlich zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für das (die)



Opioid(e) und/oder Opiat(e) mit Missbrauchspotential, wobei der Antagonist vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der erfindungsgemäßen Darreichungsform angeordnet ist und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten soll.

**[0050]** Geeignete Antagonisten zur Verhinderung des Missbrauchs von Opioiden sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

**[0051]** Als Antagonist kommt bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassen Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid und Nalmexon jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von  $\geq 1$  mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 3 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 50 mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

**[0052]** Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform die Antagonistenkomponente in einer, dem Fachmann bekannten der therapeutischen Dosierung entsprechende Dosierung, besonders bevorzugt in einer dieser Dosierung gegenüber verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

**[0053]** Sofern die Kombination zur zusätzlichen Vorbeugung und Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

**[0054]** Geeignete Emetika zur zusätzlichen Verhinderung des Missbrauchs eines Opioides sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

**[0055]** Für die erfindungsgemäße Darreichungsform kommt bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

**[0056]** Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von  $\geq 3$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 10$  mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von  $\geq 20$  mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

**[0057]** Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin als zusätzliche Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise  $\geq 3$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 5$  mg und ganz besonders bevorzugt  $\geq 7$  mg pro Dosiereinheit.

**[0058]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (e) als zusätzlichen missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, das (die) Opioid(e) für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion der (des) Opioid(e)s eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

**[0059]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform als zusätzlichen missbrauchsverhindernden Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

**[0060]** Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoeat (Bitrex®). Besonders bevorzugt wird Denatonium-Benzoeat eingesetzt.

**[0061]** Zur Gewährleistung einer einmal täglichen Verabreichung weist die erfindungsgemäße Darreichungsform das (die) Opioid(e) und/oder Opiat(e) mit Missbrauchspotential wenigstens zum Teil in retardierter Form auf, wobei die Retardierung der Wirkstofffreisetzung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten der (des) Opioid(e)s in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Opioid-Abgabe muß aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform das (die) Opioid(e) praktisch komplett freigesetzt wird (werden), bevor die ggf. vorhandenen Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten können. Insbesondere, muß die Freisetzung des Opioids eine analgetische Wirkung über mindestens 24 Stunden gewährleisten.

**[0062]** Sofern die Freisetzung der (des) Opioid(e)s aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe mindestens eines retardierenden Überzugs gesteuert wird, kann der retardierende Überzug aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen.

**[0063]** In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen basiert der retardierende Überzug vorzugsweise auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder auf einem Fett oder einem Fettalkohol oder auf einem Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Komponenten.

**[0064]** Zur Herstellung eines retardierenden Überzugs werden als wasserunlösliche Polymere vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C<sub>1-4</sub>)-alkyl(meth)acrylate, Poly(C<sub>1-4</sub>)-dialkylamino-(C<sub>1-4</sub>)-alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt Copolymere aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D®), Copolymere aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS®), Copolymere aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL®) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Copolymeren eingesetzt. Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wäßrige Latexdispersionen, d.h. als Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® bzw. Eudragit RL30D® am Markt erhältlich und werden als solche auch als Überzugsmaterial bevorzugt eingesetzt.

**[0065]** Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung eines retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsformen Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wäßrige Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollicoat SR 30 D®) am Markt erhältlich.

**[0066]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform basieren die retardierenden Überzüge der erfindungsgemäßen Darreichungsform auf wasserunlöslichen Cellulosederivaten, vorzugsweise Alkylcellulosen wie z.B. Ethylcellulose, oder Celluloseestern, wie z.B. Celluloseacetat. Die Überzüge aus Ethylcellulose oder Celluloseacetat werden bevorzugt aus wäßriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wäßrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30 Gew.-%-ige Dispersionen (Aquacoat®) oder als 25 Gew.-%-ige Dispersionen (Surelease®) am Markt geführt.

**[0067]** Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann die Überzugsdispersion oder Lösung neben dem entsprechenden Polymer einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen, um die notwendige Mindestfilmtemperatur zu senken.

**[0068]** Geeignete Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> und einem aliphatischen Alkohol mit C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, wie z.B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z.B. Triethyl-

citrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycol, Ester des Glycerins, wie z.B. Triacetin, Myvacet® (acetylierte Mono- und Diglyceride,  $C_{23}H_{44}O_5$  bis  $C_{25}H_{47}O_7$ ), mittelkettige Triglyceride (Miglyol®), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der genannten Weichmacher. Vorzugsweise enthalten wäßrige Dispersionen von Eudragit RS® und gegebenenfalls Eudragit RL® Triethylcitrat.

**[0069]** Vorzugsweise enthält ein retardierender Überzug der erfindungsgemäßen Darreichungsform Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Menge des eingesetzten Polymers. In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern eingesetzt werden.

**[0070]** Des weiteren kann ein retardierender Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, oder Tenside, wie z.B. Tween 80® aufweisen.

**[0071]** Das erhaltene Freisetzungsprofil der (des) Opioid(e)s kann weiterhin durch übliche, dem Fachmann bekannten Möglichkeiten, wie z.B. durch die Dicke des Überzugs oder durch den Einsatz weiterer Hilfsstoffe als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise hydrophile oder pH-abhängige Porenbildner, wie z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Lactose, Polyethylenglykol oder Mannitol oder wasserlösliche Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

**[0072]** Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Freisetzung der (des) Opioid(e)s können zusätzlich auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen den Magentrakt unaufgelöst passieren und das (die) Opioid(e) erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt.

**[0073]** Der magensaftresistente Überzug basiert vorzugsweise auf Methacrylsäure/Alkylmethacrylat-Copolymeren, vorzugsweise Methylmethacrylat, wie Methacrylsäure oder Ethylenmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1:1 bis 1:2 wie Eudragit L® oder Eudragit S®, Eudragit L30D-55®, Eudragit FS®.

**[0074]** Ein Retardüberzug kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. durch Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wäßrigen oder organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden wäßrige Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel können Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, Ketone, wie z.B. Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, verwendet werden, wobei Alkohole und Ketone bevorzugt eingesetzt werden. Die Überzugsverfahren sind aus dem Stand der Technik, z.B. H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991, Seiten 347 ff. bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

**[0075]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form vorliegt, wird der retardierende Überzug vorzugsweise so aufgebracht, daß man die multipartikulären Formen enthaltend das (die) Opioid(e) nach ihrer Herstellung mit den jeweiligen Polymeren und ggf. weiteren Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet.

**[0076]** Vorzugsweise erfolgt die Trocknung eines Überzuges auf Poly(meth)acrylatbasis bei Temperaturen im Bereich von 30 bis 50 °C, besonders bevorzugt von 35 bis 45 °C. Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z.B. Ethylcellulose, erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65 °C. Wenn notwendig, kann sich an die Trocknung noch eine Temperung anschließen, um ein stabiles Freisetzungsprofil zu erhalten.

**[0077]** Die retardierte Freisetzung des Wirkstoffes aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann auch durch Einbettung der (des) Opioid(e)s in eine retardierende Matrix erzielt werden.

**[0078]** Als Materialien für eine retardierende Matrix können vorzugsweise physiologisch verträgliche, hydrophile Polymere, bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet werden. Besonders bevorzugt werden Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulo-

se, Methylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

**[0079]** Sofern hydrophobe Verbindungen als Retardmatrix verwendet werden, können Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechenden Ester oder Ether oder deren Gemische zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Verbindungen Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

**[0080]** Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Matrix-Materialien einzusetzen.

**[0081]** Vorzugsweise kann die Komponente (b) als viskositätserhöhendes Mittel auch als Material für eine retardierende Matrix dienen, wenn dies der Aufbau der erfindungsgemäßen Darreichungsform zulässt.

**[0082]** Des weiteren kann auch die Komponente (C) und die ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, dienen, ggf. als zusätzliche retardierende Matrixmaterialien dienen.

**[0083]** Entsprechende retardierende Verbindungen und Verfahren zur Retardierung den erfindungsgemäßen Darreichungsformen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

**[0084]** Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

**[0085]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor, vorzugsweise wenn mindestens noch eine weitere missbrauchsverhindernde Komponente (a)–(f) vorhanden ist.

**[0086]** Die erfindungsgemäß gegen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform wird vorzugsweise hergestellt, indem die Komponenten (A), (C) und ggf. (D), ggf. mindestens eine der zusätzlichen missbrauchsverhindernden Komponenten (a)–(f) und ggf. die weiteren Hilfsstoffe (B), insbesondere die retardierenden Matrix-Verbindungen, gemischt werden und die resultierende Mischung ggf. nach einer Granulierung zu der Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung geformt wird.

**[0087]** Die Granulierung kann gemäß einem Schmelzverfahren oder gemäß einer Feuchtgranulierung durchgeführt werden.

**[0088]** Die Mischung der Komponenten (A), (C) und ggf. (D) sowie der ggf. vorhandenen weiteren Komponenten (a)–(f) und ggf. den weiteren Hilfsstoffen (B), insbesondere der retardierenden Matrix-Verbindungen, kann in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät erfolgen. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

**[0089]** Die resultierende Mischung wird vorzugsweise direkt durch Krafteinwirkung zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung geformt. Beispielsweise kann die Mischung durch Direkttablettierung zu Tabletten geformt werden. Bei einer Direkttablettierung unter vorangehender Wärmeeinwirkung wird das zu verpressende Gut unmittelbar vor der Tablettierung bis mindestens zur Erweichungstemperatur der Komponente (C) erhitzt und anschließend gepresst.

**[0090]** Die resultierende Mischung aus den Komponenten (A), (C), ggf. (D), den ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) und ggf. weiteren Hilfsstoffen (B), insbesondere den retardierenden Matrix-Verbindungen, kann auch zuerst granuliert, und anschließend unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung zu der er-

findungsgemäßen Darreichungsform unter Krafteinwirkung geformt werden.

**[0091]** Es ist auch möglich, die resultierende Mischung enthaltend ein oder mehrere Opioid(e) mit Missbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B) wie die Komponenten (a) bis (f) und ggf. der retardierenden Matrix-Verbindungen und mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und gegebenenfalls ein Wachs (D), unter einer Krafteinwirkung zu der Darreichungsform zu formen, gegebenenfalls die Formlinge zu vereinzeln und gegebenenfalls jeweils nach Größen zu separieren und nach oder während einer Erwärmung bis wenigstens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) solange unter einer Krafteinwirkung zu belassen, bis die Formlinge eine Bruchhärte von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweisen, gegebenenfalls mit einer Umhüllung, die ggf. retardierend ist, zu versehen und die Formlinge gegebenenfalls alle wieder zu vermischen.

**[0092]** Sofern die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass sie so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit der (des) Opioid(e)s beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

**[0093]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) und/oder (f) enthält, ist die Dosierung so zu wählen, dass bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung der Darreichungsform versehentlich, insbesondere durch Kinder, oder beim Missbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz bzw. schlechter Geschmack hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d) und/oder (f), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

**[0094]** Sofern aber unabhängig von der praktisch nicht möglichen Pulverisierbarkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform zur Sicherung der Darreichungsform enthaltend die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, daß sie bei einer mißbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Missbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest der (des) Opioid(e)s von den Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f), wobei bevorzugt das (die) Opioid(e) in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen, und wobei die Komponenten (c), (d) und (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform bei Einnahme und/oder im Körper nicht ihre Wirkung entfalten und die übrigen Formulierungskomponenten insbesondere die Komponente (C) identisch sind.

**[0095]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform wenigstens 2 der Komponenten (c) und (d) bzw. (f) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (Y) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, alle Komponenten (c) und (d) und (f) in ein- und derselben Untereinheit (Y) vor.

**[0096]** Bei einer räumlichen Trennung in Untereinheit(en) (X) und Untereinheit(en) (Y) und unabhängig von der Anordnung dieser Untereinheiten in der Darreichungsform, enthält eine Untereinheit (X) den Wirkstoff in retardierter Form, so dass dieser in einer kontrollierten Freisetzung eine einmal tägliche Verabreichung gewährleistet.

**[0097]** Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen das (die) Opioid(e), mindestens ein Polymer (C) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) bzw. jeweils wenigstens ein Polymer (C) und den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die Emetika) und/oder die Komponente (e) und/oder die Komponente (f) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) sowie ggf. die retardierenden Matrix-Verbindungen enthalten. Dabei ist darauf zu achten, dass jede der Untereinheiten nach dem vorstehend angegebenen Verfahren formuliert werden.

**[0098]** Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der (des) Opioid(e)s von den Komponenten (c) bzw. (d) bzw. (f) in Untereinheiten (X) und (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, dass bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei Einnahme und/oder im Körper praktisch nicht freigesetzt werden oder nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, dass sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder

(d) und/oder (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt oder vom Patienten nicht wahrgenommen.

**[0099]** Der Fachmann versteht, dass diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c), (d) und/oder (f) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Entscheidend ist, dass die jeweiligen Untereinheiten das Polymer (C) enthalten und in der angegebenen Weise formuliert wurden.

**[0100]** Sollte es den Missbrauchern wider Erwarten gelingen, eine solche erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) in Untereinheiten (Y) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme der (des) Opioide(s) zu zerkleinern und ein Pulver zu erhalten, das mit einem geeigneten Extraktionsmittel extrahiert werden soll, wird neben dem (den) Opioid(en) auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (e) und/oder (f) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem (den) Opioid(en) nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so dass sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, ihre Wirkung schon bei Einnahme und/oder im Körper entfaltet und zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) entsprechende negative Wirkung beim Missbraucher hervorruft oder ein Versuch, das (die) Opioid(e) zu extrahieren durch die Farbgebung abschreckt und so den Missbrauch der Darreichungsform verhindert.

**[0101]** Die Formulierung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung der (des) Opioide(s) von den Komponenten (c), (d) und/oder (e), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) einerseits und für die Freisetzung des Opioids, nämlich eine kontrollierte Freisetzung für eine einmal tägliche Verabreichung, andererseits, erfüllt sind.

**[0102]** Der Fachmann versteht, dass die ggf. auch vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (X) und (Y) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (X) und (Y) entsprechenden Untereinheiten (Y') in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Missbrauch wie auch die Opioid-Freisetzung über 24 Stunden bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden und das Polymer (C) mit formuliert und die Formulierung gemäß den vorstehend angegebenen Verfahren durchgeführt wird.

**[0103]** In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotableten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (X) als auch (Y) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (X) von (Y) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

**[0104]** Die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, daß die Untereinheiten (X) und (Y) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

**[0105]** Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (X) bzw. (Y) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Missbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Opioide(s) oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

**[0106]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (X) und (Y) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

**[0107]** Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (X) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (Y) in der Darreichungsform

vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (X)-(Y) bzw. (X)(Y)-(X) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

**[0108]** Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (Y) einen Kern bildet, der von der retardierten Untereinheit (X) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine Trennschicht (Z) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z), die der erfindungsgemäßen Härteanforderung genügen muss, in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

**[0109]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (X) einen Kern, der von der Untereinheit (Y) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

**[0110]** Zwischen einer Schicht der Untereinheit (X) und einer Schicht der Untereinheit (Y) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (Z) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (X) von (Y) aufweisen.

**[0111]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

**[0112]** Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (Y) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (X) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (Z) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) verhindernden Barrierschicht (Z') überzogen sein. Auch die Barrierschicht (Z') muss die erfindungsgemäßen Härteanforderungen erfüllen.

**[0113]** Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (X) und (Y) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (Z) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (X) und (Y), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (Z) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmittel, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für das (die) Opioid(e) und für die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (X) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung der (des) Opioid(e)s aufweist.

**[0114]** Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

**[0115]** Aus dem Stand der Technik ist dem Fachmann ebenfalls eine osmotische Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel bekannt (WO 03/015531). Vorzugsweise besteht der Tablettenkern aus zwei Schichten, eine opioidhaltigen Schicht und eine Push-Schicht, wobei die Push-Schicht den Farbstoff als aversives Mittel enthält. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

**[0116]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der beanspruchten Erfindung hat die Untereinheit (X) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) enthaltenden Barrierschicht (Z') bedeckt ist.

**[0117]** Der Fachmann versteht, dass die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (X) bzw. (Y) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (Z) und/oder der Barrierschicht(en) (Z') in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Opioid, der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) und der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) unter Einhaltung der Freisetzung des Wirkstoffes über 24 Stunden variieren. Die Materialien, die über die je-

weils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

**[0118]** Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen, sofern sie wenigstens ein Polymer(C) zur Erfüllung der Härtebedingung der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthält.

**[0119]** Ist eine entsprechende Barrierschicht (Z') zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, dass eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (Y) praktisch ausgeschlossen ist.

**[0120]** Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind. Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus 1,3-[Bis(p-carboxyphenoxy)]propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

**[0121]** Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Celluloseetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niedriger Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyalkylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

**[0122]** Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Copolymere aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymere aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

**[0123]** Weitere zur Formulierung der Barrierschicht geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

**[0124]** Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

**[0125]** Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (Z') aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (Y) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung der (des) Opioid(e)s und/oder Opiate(s) bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit mit gesteuert werden kann.

#### Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

**[0126]** Zur Überprüfung, ob ein Polymer bzw. ein Wachs als Komponente (C) bzw. (D) eingesetzt werden kann, wird das Polymer bzw. das Wachs zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe



von 5mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Polymeren bzw. des Waxes und bestimmt mit Hilfe eines DSC-Diagramms des Polymeren bzw. des Waxes verpresst. Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5“, Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN, Traversenweg max. 1150 mm mit dem Aufbau umfassend eine Säule und eine Spindel, freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm, einer Prüfgeschwindigkeit von 0.1 800 mm/min. und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder ( $\varnothing$  10 mm), ein Kraftaufnehmer, (Fmax. 1 kN, Durchmesser = 8 mm, Klasse 0.5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland).

**[0127]** Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar, aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

**[0128]** Bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen wird die Bruchfestigkeit nach derselben Meßmethode bestimmt.

**[0129]** Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

#### Beispiel 1

##### a) Herstellung einer gegen Missbrauch gesicherten Oxycodon-haltigen Tablette

**[0130]** Die in der Tabelle 1 aufgeführten Mengen an Oxycodon Hydrochlorid, Polyethylenoxidpulver und Hydroxypropylmethylcellulose (Metholose 90 SH 100 000) als Retardmatrixmaterial wurden in einem Freifallmischer gemischt. Das Tablettierwerkzeug, das aus Matrize, Ober- und Unterstempel mit einem Durchmesser von 10 mm besteht, wurde in einem Heizschrank auf 90°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeug wurden jeweils 600 mg der Pulvermischung verpresst, wobei der Pressdruck für mindestens 15 Sekunden aufrechterhalten wurde.

Tabelle 1

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Oxycodon HCl	80,0 mg	40,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	470,0 mg	235,0 g
Hydroxypropylmethylcellulose 100 000 mPos (Metholose 90 SH 100 000)	50,0 mg	25,0 g
Gesamtgewicht	600,0 mg	300,0 g

**[0131]** Die Bruchfestigkeit der Tabletten wird nach der vorstehend beschriebenen Methode bestimmt. Bei der Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tabletten konnten weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser oder Pistill zerkleinert werden.

##### In-Vitro Freisetzung aus den nach a) hergestellten Tabletten

**[0132]** Die In-Vitro Freisetzung von Oxycodon Hydrochlorid aus den nach a) hergestellten Tabletten wurde in einer Blattrührerapparatur mit Sinkern gemäß der in dem Europäischen Arzneibuch (European Pharmacopeia) beschriebenen Methode, bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdre-

hungsgeschwindigkeit des Rührers  $75 \text{ min}^{-1}$ . Als Freisetzungsmedium wurde Darmsaft pH 6,8 verwendet. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmedium freigesetzte Menge an Oxycodon wurde spektralphotometrisch bestimmt. Die prozentuale freigesetzte Menge, bezogen auf die Gesamtmenge Oxycodon Hydrochlorid, zu jedem Zeitpunkt ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Zeit, min	Freigesetzte Menge, Gew.-%
30	11
240	40
480	61
720	76
1080	92
1440	97

### Patentansprüche

1. Gegen Missbrauch gesicherte, orale Darreichungsform mit kontrollierter Opioid-Freisetzung für eine einmal tägliche Verabreichung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie wenigstens ein Opioid mit Missbrauchspotential (A) und/oder einer seiner physiologisch verträglichen Verbindungen, mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C), ggf. retardierende Matrix-Hilfsstoffe, ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B), ggf. ein Wachs (D) und ggf. wenigstens einen retardierenden Überzug umfasst, wobei die Komponente (C) bzw. (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweist.

2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid wenigstens ein Opioid ausgewählt aus der Gruppe umfassend Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol, deren Stereoisomeren, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren in beliebigen Mischungen, deren physiologisch verträgliche Verbindungen, vorzugsweise Salze und Solvate und deren Derivate, vorzugsweise Ester oder Ether, ist.

3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Opioid wenigstens ein Opioid ausgewählt aus der Gruppe umfassend (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminonethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomeren, Stereoisomeren, Diastereomeren und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide eingesetzt wurde.

4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt.

5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpresst oder in Kapseln abgefüllt vorliegt.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer (C) wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylenoxide, Polyethylene, Polypropylene, Polyvinylchloride, Polycarbonate, Polystyrole, Polyacrylate und deren Copolymerisate, vorzugsweise ein Polyethylenoxid ist.

7. Darreichungsform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenoxid hochmolekular ist.

8. Darreichungsform gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer (C) ein wasserlösliches oder wasserquellbares Polymer ist.

9. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs (D) wenigstens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs mit einem Erweichungspunkt von  $\geq 60^{\circ}\text{C}$  ist.

10. Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.

11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente(n) (C) und ggf. (D) in solchen Mengen vorliegen, daß die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweist.

12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid in einer retardierenden Matrix vorliegt.

13. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (C) und/oder die Komponente (D) auch als zusätzliche Retard-Komponente dient.

14. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen retardierenden Überzug aufweist.

15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoff (B) wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)–(f) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt, ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für jedes der Opioide mit Missbrauchspotential,
- (d) wenigstens ein Emetikum,
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel,
- (f) wenigstens einen Bitterstoff.

16. Darreichungsform gemäß Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie als viskositätserhöhendes Mittel wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Carboxymethylcellulose-Natrium, Polyacrylsäure, Johannisbrotkernmehl, Pektin, Wachsmaisstärke, Alginat, Guarkernmehl, Iota-Carrageen, Karaya Gummi, Gellangummi, Galaktomannan, Tarakernmehl, Propylenglykoalginat, Hyaluronat, Tragant, Targummi, fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum und Xanthan enthält.

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (C) als zusätzliches viskositätserhöhendes Mittel dient.

18. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (1) die Komponenten (A), (C), ggf. (B) und gegebenenfalls (D) und ggf. retardierende Matrix-Verbindungen mischt und
- (2) die resultierende Mischung ggf. nach einer Granulierung zu der Darreichungsform durch Krafteinwirkung ggf. unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung formt und ggf. mit einem retardierendem Überzug versieht.

19. Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung gemäß einem Schmelzverfahren durchgeführt wird.

20. Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulierung gemäß einer Feuchtgranulierung durchgeführt wird.

21. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (1) eine Mischung enthaltend die Komponenten (A), (C), ggf. (B) und ggf. (D) und ggf. retardierende Matrix-Verbindungen, unter einer Krafteinwirkung zu Formlingen formt,
- (2) gegebenenfalls die erhaltenen Formlinge vereinzelt und gegebenenfalls jeweils nach Größen separiert und
- (3) nach oder während einer Erwärmung bis wenigstens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) die Formlingen solange unter einer Krafteinwirkung lässt, bis die Formlinge eine Bruchhärte von mindestens 500 N, vorzugsweise 1000 N, aufweisen,
- (4) gegebenenfalls mit einem ggf. retardierenden Überzug versieht und die Formlinge gegebenenfalls alle wieder vermischt.

22. Darreichungsform erhältlich nach Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 21.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen



US 20060002860A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2006/0002860 A1****Bartholomaus et al.**(43) **Pub. Date: Jan. 5, 2006**(54) **ABUSE-PROOFED ORAL DOSAGE FORM****Publication Classification**(76) Inventors: **Johannes Bartholomaus**, Aachen (DE);  
**Heinrich Kugelmann**, Aachen (DE)Correspondence Address:  
**PERMAN & GREEN**  
**425 POST ROAD**  
**FAIRFIELD, CT 06824 (US)**(21) Appl. No.: **10/890,763**(22) Filed: **Jul. 14, 2004**(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 1, 2004 (DE)..... 10 2004 032 049.7

(51) **Int. Cl.****A61K 49/00** (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)(52) **U.S. Cl.** ..... **424/10.1; 514/282**

(57)

**ABSTRACT**

The present invention relates to an abuse-proofed, oral dosage form with controlled opioid-release for once daily administration, characterised in that it comprises at least one opioid with potential for abuse (A), at least one synthetic or natural polymer (C), optionally delayed-release matrix auxiliary substances, physiologically acceptable auxiliary substances (B), optionally a wax (D) and optionally at least one delayed-release coating, component (C) or (D) in each case exhibiting a breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N.

**ABUSE-PROOFED ORAL DOSAGE FORM**

[0001] The present invention relates to an abuse-proofed oral dosage form with controlled opioid release for once daily administration, comprising at least one opioid with potential for abuse (A), at least one synthetic or natural polymer (C), optionally delayed-release matrix auxiliary substances, optionally physiologically acceptable auxiliary substances (B), optionally a wax (D) and optionally a delayed-release coating, component (C) or (D) in each case exhibiting a breaking strength of at least 500 N, preferably of 1000 N.

[0002] The name opioids is taken according to the invention to mean compounds which interact with at least one opioid receptor. In particular, with the exception of (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, the physiologically acceptable salts or derivatives thereof, opioids are taken to mean those compounds which exhibit a potential for abuse.

[0003] Preferably, opioids are used for combatting pain. To this end, analgesics are frequently used in long-term treatment, for example in the case of chronic pain or pain caused by tumours. In long-term treatment, in particular, it is important to enable the patient to enjoy a good quality of life. The measures which improve the quality of life of a patient include dosage forms which allow once daily administration. However, because of the relatively large quantity of opioid, such dosage forms, which provide delayed release of the active ingredient, are particularly attractive to the abuser who wishes to induce the desired state of narcosis or euphoria as quickly as possible.

[0004] Since, however, delayed-release dosage forms containing opioids with potential for abuse do not usually give rise to the kick desired by the abuser when taken orally even in abusively high quantities, these dosage forms for example in the form of tablets or capsules are also comminuted, e.g. ground, and sniffed by the abuser for the purpose of abuse or the active ingredients are extracted from the powder obtained in this way by means of an aqueous liquid and the resultant solution is administered parenterally, in particular intravenously, optionally after filtration through cotton wool or cellulose wadding. This type of administration produces even more accelerated increase in opioid levels than with oral or nasal abuse, with the result desired by the abuser, namely the "kick" or "rush".

[0005] U.S. Pat. No. 4,070,494 proposed adding a swellable agent to the dosage form in order to prevent abuse. When water is added to extract the opioid, this agent swells and ensures that the filtrate separated from the gel contains only a small quantity of active ingredient.

[0006] The multilayer tablet disclosed in WO 95/20947 is based on a similar approach to preventing parenteral abuse, said tablet containing the opioid with potential for abuse and at least one gel former, each in different layers.

[0007] WO 03/015531 A2 discloses another approach to preventing parenteral abuse. A dosage form containing an analgesic opioid and a dye as an aversive agent is described therein. The colour released by tampering with the dosage form is intended to discourage the abuser from using the dosage form which has been tampered with. Another known option for complicating abuse involves adding to the dosage form an antagonist to the opioid, such as for example

naloxone or naltexone, or compounds which cause a physiological defence response, such as for example ipecacuanha (ipecac) root, or bitter substances.

[0008] However, since in most cases of abuse of dosage forms with delayed-release of an opioid, it is still necessary to pulverise the dosage form, it was the object of the present invention to complicate or prevent the pulverisation preceding abuse of the dosage form comprising the means conventionally available for potential abuse and accordingly to provide a dosage form with controlled release of opioids with potential for abuse which ensures the desired therapeutic effect when correctly administered once daily, but from which the opioids cannot be converted into a form suitable for abuse simply by pulverisation.

[0009] This object was achieved by the preparation of the abuse-proofed oral dosage form, according to the invention, with controlled release of at least one opioid for once daily administration, which dosage form comprises, in addition to at least one opioid and/or at least one of the physiologically acceptable compounds thereof, preferably salts or derivatives, preferably esters or ethers, with potential for abuse (A), at least one synthetic or natural polymer (C), optionally delayed-release matrix auxiliary substances, optionally physiologically acceptable auxiliary substances (B), optionally a wax (D), and optionally at least one delayed-release coating, component (C) or (D) in each case exhibiting a breaking strength of at least 500 N, preferably of 1000 N.

[0010] By using components (C) and optionally (D) with the stated minimum breaking strength, preferably in such quantities that the dosage form also exhibits such a minimum breaking strength, pulverisation of the dosage form with conventional means and thus subsequent abuse, preferably nasal or parenteral abuse, may be complicated considerably or prevented.

[0011] Preferably, the components (C) and optionally (D) are present in such quantities that the dosage form exhibits a breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N.

[0012] Without sufficient comminution of the dosage form, non-hazardous parenteral, in particular intravenous or nasal administration is impossible or extraction of the active ingredient takes the abuser too long, or no or an inadequate kick is obtained on abusive oral administration, since spontaneous release does not occur.

[0013] According to the invention, comminution is taken to mean pulverisation of the dosage form with conventional means which are available to an abuser, such as for example a pestle and mortar, a hammer, a mallet or other usual means for pulverisation by application of force.

[0014] The dosage form according to the invention is thus suitable for preventing parenteral, nasal and/or oral abuse of opioids with potential for abuse.

[0015] Opioids with potential for abuse are known to the person skilled in the art, as are the dosages thereof to be used and processes for the production thereof, and may be present in the dosage form according to the invention as such, in the form of the corresponding derivatives thereof, in particular esters or ethers, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the salts or solvates thereof, as racemates or stere-

oisomers. The dosage form according to the invention is also suitable for the administration of a plurality of opioids. Preferably it is used to administer to humans or mammals, preferably to humans, a particular opioid for combatting pain for a duration of at least 24 hours.

[0016] The dosage forms according to the invention are very particularly suitable for preventing the abuse of an opioid which is selected from the group consisting of N-{1-[2-(4-ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilide (alfentanil), allylprodine, alphaprodine, anileridine, bemidone, benzylmorphine, bezitramide, 17-cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endoethanomorphinan-3-ol (buprenorphine), butorphanol, carfentanil, clofedanol, clonitazene, (-)-methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1aH,5aH)-tropane carboxylate] (cocaine), 4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6a-ol (codeine), desomorphine, dextromoramide, (+)-(1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionate (dextropropoxyphene), dezocine, diampromide, diamorphine, 4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6a-morphinan-3-ol (dihydrocodeine), 4,5a-epoxy-17-methyl-3,6a-morphinan-3-ol (dihydromorphine), dimenoxadol, dimephetamol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, dihydromorphine, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, 4,5a-epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6a-ol (ethylmorphine), etonitazene, 4,5-epoxy-7-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (etorphine), fentanyl, N-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilide (fentanyl), heroin, 4,5-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinan-3-ol (hydrocodone), 4,5a-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinan-3-one (hydromorphone), hydroxypethidine, isomethadone, hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanone (ketobemidone), (3S,6S)-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-yl acetate (levacetylmethadol), (-)-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (levomethadone), (-)-17-methyl-3-morphinan-3-ol (levorphanol), levophenacetylmorphane, levoxemacin, lofentanil, meperidine, 2-methyl-2-propyltrimethylene dicarbamate, meptazinol, metazocine, methadone, methylmorphine, metapont, 3-methylfentanyl, 4-methylfentanyl, 4,5a-epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6a-diol (morphine), myrophine, nalbuphene, nalorphine, narceine, nicomorphine, 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanone (normethadone), normorphine, norpipanone, the exudation from plants belonging to the species *Papaver somniferum* (opium), 4,5a-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinan-3-one (oxycodone), oxymorphone, plants and parts of plants belonging to the species *Papaver somniferum* (including the subspecies *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papaveretum, 1,2,3,4,5,6-hexahydro-4,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (pentazocine), ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinecarboxylate) (pethidine), phenadoxone, phenomorphane, phenazocine, phenoperidine, piminodine, pholcodeine, 1'-3-cyano-3,3-diphenylpropyl[1,4'-bipiperidine]-4'-carboxamide (piritramide), propheptazine, promedol, properidine, propoxyphene, methyl {3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]-propanoate} (remifentanyl), N-{4-methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilide (sufentanil), ethyl (2-dimethylamino-1-phenyl-cyclohexene-1-carboxylate) (tilidine, cis and trans), tramadol, (1R,2R,4S)-2-(dimethylamino)methyl-4-(p-fluorobenzyloxy)-1-(m-methoxy-

phenyl)cyclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, (1S,2S)-3-(2-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol, preferably as racemate, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(4-isobutoxy-phenyl)propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)propionate, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)propionate, (RR-SS)-2-acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-4-chloro-2-hydroxy-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methyl-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-5-nitro-benzoic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carboxylic acid 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester together with corresponding stereoisomeric compounds, in each case the corresponding derivatives thereof, in particular amides, esters or ethers, and in each case the physiologically acceptable compounds thereof, in particular the salts and solvates thereof, particularly preferably hydrochlorides.

[0017] The dosage form according to the invention is particularly suitable for preventing abuse of an opioid active ingredient selected from among the group comprising oxycodone, hydromorphone, morphine, tramadol and the physiologically acceptable derivatives or compounds thereof, preferably the salts and solvates thereof, preferably the hydrochlorides thereof.

[0018] Furthermore, the dosage form according to the invention is particularly suitable for preventing the abuse of an opioid active ingredient selected from among the group comprising (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3 diol, (1R,2R)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, the physiologically acceptable salts thereof, preferably hydrochlorides, physiologically acceptable enantiomers, stereoisomers, diastereomers and racemates and the physiologically acceptable derivatives thereof, preferably ethers, esters or amides.

[0019] These compounds and the process for the production thereof are described in EP-A-693475 and EP-A-780369 respectively. The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

[0020] The dosage in the delayed-release dosage form is selected such that once daily administration is ensured. The corresponding dosages are known to the person skilled in the art.

[0021] In order to achieve the necessary breaking strength of the dosage form according to the invention, at least one

synthetic, semi-synthetic or natural polymer (C) is used which has a breaking strength, measured using the method disclosed in the present application, of at least 500 N, preferably of 1000 N. Preferably, at least one polymer is selected for this purpose from among the group comprising polyalkylene oxides, preferably polymethylene oxides, polyethylene oxides, polypropylene oxides, polyolefins, preferably polyethylenes, polypropylenes, polyvinyl chlorides, polycarbonates, polystyrenes, polymethacrylates, the copolymers thereof, and mixtures of at least two of the stated polymer classes or polymers. Particularly preferably, a water-soluble or water-swelling polymer is used. The polymers are distinguished by a molecular weight of at least 0.5 million, preferably of at least 1 million to 15 million, determined by Theological measurement. Particularly preferably suitable are thermoplastic polyalkylene oxides, such as polyethylene oxides, with a molecular weight of at least 0.5 million, preferably of at least 1 million to 15 million, determined by rheological measurement. The polyethylene oxides have a viscosity at 25° C. of 4500 to 17600 cP, measured on a 5 wt. % aqueous solution using a model RVF Brookfield viscosimeter (spindle no. 2/rotational speed 2 rpm), of 400 to 4000 cP, measured on a 2 wt. % aqueous solution using the stated viscosimeter (but with spindle no. 1 or 3/rotational speed 10 rpm) or of 1650 to 10000 cP, measured on a 1 wt. % aqueous solution using the stated viscosimeter (but with spindle no. 2/rotational speed 2 rpm).

**[0022]** The polymers are preferably used as powder to produce the dosage form according to the invention.

**[0023]** Moreover, in addition to the above-stated polymers, at least one natural, semi-synthetic or synthetic wax (D) with a breaking strength, measured using the method disclosed in the present application, of at least 500 N, preferably of 1000 N, may additionally be used to achieve the necessary breaking strength of the dosage form according to the invention. Waxes with a softening point of at least 60° C. are preferred. Carnauba wax and beeswax are particularly preferred. Carnauba wax is very particularly preferred. Carnauba wax is a natural wax which is obtained from the leaves of the carnauba palm and has a softening point of at most 90° C. When additionally using the wax component, the latter is used together with at least one polymer (C), preferably a polyethylene oxide, in such quantities that the dosage form exhibits a breaking strength of at least 500 N, preferably of 1000 N, measured using the method stated in the present application.

**[0024]** The dosage forms according to the invention are distinguished in that, they cannot be pulverised using conventional comminution tools, such as grinders, due to their hardness. Oral, parenteral, in particular intravenous, or nasal abuse is complicated a very great deal thereby, if not ruled out altogether. However, in order to prevent any possible abuse of the dosage forms according to the invention, in a preferred embodiment, the dosage forms according to the invention may contain further abuse-complicating or -preventing agents as auxiliary substances (B).

**[0025]** Thus, the abuse-proofed dosage form according to the invention may comprise, in addition to at least one opioid, at least one polymer (C) and optionally at least one wax (D), at least one of the following components (a)-(f) as auxiliary substances (B):

**[0026]** (a) at least one substance which irritates the nasal passages and/or pharynx,

**[0027]** (b) at least one viscosity-increasing agent, which, with the assistance of a necessary minimum quantity of an aqueous liquid, preferably as an aqueous extract obtained from the dosage form, forms a gel which preferably remains visually distinguishable when introduced into a further quantity of an aqueous liquid,

**[0028]** (c) at least one antagonist for the present opioids with potential for abuse,

**[0029]** (d) at least one emetic,

**[0030]** (e) at least one dye as an aversive agent,

**[0031]** (f) at least one bitter substance.

**[0032]** The components (a) to (f) are each suitable on their own as additional protection of the dosage form according to the invention against abuse. Accordingly, component (a) is preferably suitable for proofing the dosage form against nasal, oral and/or parenteral, preferably intravenous, abuse, component (b) is preferably suitable for proofing against parenteral, particularly preferably intravenous and/or nasal abuse, component (c) is preferably suitable for proofing against nasal and/or parenteral, particularly preferably intravenous, abuse, component (d) is preferably suitable for proofing against parenteral, particularly preferably intravenous, and/or oral and/or nasal abuse, component (e) is suitable as a visual deterrent against oral or parenteral abuse and component (f) is suitable for proofing against oral or nasal abuse. Through the co-use of at least one of the above-stated components, it is possible to complicate abuse even more effectively for the dosage forms according to the invention.

**[0033]** In one embodiment, the dosage form according to the invention may also comprise two or more of components (a)-(f) in a combination, preferably in the combinations (a), (b) and optionally (c) and/or (f) and/or (e) or (a), (b) and optionally (d) and/or (f) and/or (e).

**[0034]** In another embodiment, the dosage form according to the invention may comprise all of components (a)-(f).

**[0035]** If the dosage form according to the invention comprises component (a) as additional protection against abuse, substances which irritate the nasal passages and/or pharynx which may be considered according to the invention are any substances which, when administered via the nasal passages and/or pharynx, bring about a physical reaction which is either so unpleasant for the abuser that he/she does not wish to or cannot continue administration, for example burning, or physiologically counteracts taking of the corresponding opioid(s) and/or opiate(s), for example due to increased nasal secretion or sneezing. These substances which conventionally irritate the nasal passages and/or pharynx may also bring about a very unpleasant sensation or even unbearable pain when administered parenterally, in particular intravenously, such that the abuser does not wish to or cannot continue taking the substance.

**[0036]** Particularly suitable substances which irritate the nasal passages and/or pharynx are those which cause burning, itching, an urge to sneeze, increased formation of secretions or a combination of at least two of these stimuli.



Appropriate substances and the quantities thereof which are conventionally to be used are known per se to the person skilled in the art or may be identified by simple preliminary testing.

**[0037]** The substance which irritates the nasal passages and/or pharynx of component (a) is preferably based on one or more constituents or one or more plant parts of at least one hot substance drug.

**[0038]** Corresponding hot substance drugs are known per se to the person skilled in the art and are described, for example, in "Pharmazeutische Biologie—Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd., revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, pages 82 et seq.. The corresponding description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

**[0039]** One or more constituents of at least one hot substance drug selected from the group consisting of *Allii sativi bulbis* (garlic), *Asari rhizoma cum herba* (Asarum root and leaves), *Calami rhizoma* (calamus root), *Capsici fructus* (capsicum), *Capsici fructus acer* (cayenne pepper), *Curcumae longae rhizoma* (turmeric root), *Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (Javanese turmeric root), *Galangae rhizoma* (galangal root), *Myristicae semen* (nutmeg), *Piperis nigri fructus* (pepper), *Sinapis albae semen* (white mustard seed), *Sinapis nigri semen* (black mustard seed), *Zedoariae rhizoma* (zedoary root) and *Zingiberis rhizoma* (ginger root), particularly preferably from the group consisting of *Capsici fructus* (capsicum), *Capsici fructus acer* (cayenne pepper) and *Piperis nigri fructus* (pepper) may preferably be added as component (a) to the dosage form according to the invention.

**[0040]** The constituents of the hot substance drugs preferably comprise o-methoxy(methyl)phenol compounds, acid amide compounds, mustard oils or sulfide compounds or compounds derived therefrom.

**[0041]** Particularly preferably, at least one constituent of the hot substance drugs is selected from the group consisting of myristicin, elemicin, isoeugenol, a-asarone, saffrole, gingerols, xanthorrhizol, capsaicinoids, preferably capsaicin, capsaicin derivatives, such as N-vanillyl-9E-octadecanamide, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin, norcapsaicin and nomocapsaicin, piperine, preferably trans-piperine, glucosinolates, preferably based on non-volatile mustard oils, particularly preferably based on p-hydroxybenzyl mustard oil, methylmercapto mustard oil or methylsulfonyl mustard oil, and compounds derived from these constituents.

**[0042]** The dosage form according to the invention may preferably contain the plant parts of the corresponding hot substance drugs in a quantity of 0.01 to 30 wt. %, particularly preferably of 0.1 to 0.5 wt. %, in each case relative to the total weight of the dosage unit. If one or more constituents of corresponding hot substance drugs are used, the quantity thereof in a dosage unit according to the invention preferably amounts to 0.001 to 0.005 wt. %, relative to the total weight of the dosage unit. A dosage unit is taken to mean a separate or separable administration unit, such as for example a tablet or a capsule.

**[0043]** Another option for preventing abuse of the dosage form according to the invention consists in adding at least

one viscosity-increasing agent as a further abuse-preventing component (b) to the dosage form, which, with the assistance of a necessary minimum quantity of an aqueous liquid, preferably as an aqueous extract obtained from the dosage form, forms a gel which is virtually impossible to administer safely and preferably remains visually distinguishable when introduced into a further quantity of an aqueous liquid

**[0044]** For the purposes of the present application, visually distinguishable means that the opioid- or opiate-containing gel formed with the assistance of a necessary minimum quantity of aqueous liquid, when introduced, preferably with the assistance of a hypodermic needle, into a further quantity of aqueous liquid at 37° C., remains substantially insoluble and cohesive and cannot straightforwardly be dispersed in such a manner that it can safely be administered parenterally, in particular intravenously. The material preferably remains visually distinguishable for at least one minute, preferably for at least 10 minutes.

**[0045]** Increasing the viscosity to a gel makes it more difficult or even impossible for it to be passed through a needle or injected. If the gel remains visually distinguishable, this means that the gel obtained on introduction into a further quantity of aqueous liquid, for example by injection into blood, initially remains in the form of a largely cohesive thread, which, while it may indeed be broken up mechanically into smaller fragments, cannot be dispersed or even dissolved in such a manner that it can safely be administered parenterally, in particular intravenously. In combination with at least one further present component (a), (d) to (f), this additionally leads to unpleasant burning, vomiting, bad flavour and/or visual deterrence.

**[0046]** Intravenous administration of such a gel would most probably result in obstruction of blood vessels, associated with serious damage to the health of the abuser.

**[0047]** In order to verify whether a viscosity-increasing agent is suitable as component (b) for use in the dosage form according to the invention, the opioid(s) and/or opiate(s) is(are) mixed with the viscosity-increasing agent and suspended in 10 ml of water at a temperature of 25° C. If this results in the formation of a gel which fulfils the above-stated conditions, the corresponding viscosity-increasing agent is suitable for additionally preventing or averting abuse of the dosage forms according to the invention.

**[0048]** If component (b) is added to the dosage form obtained by the process according to the invention, preferably one or more viscosity-increasing agents are used, which are selected from the group comprising microcrystalline cellulose with 11 wt. % carboxymethylcellulose sodium (Avicel® RC 591), carboxymethylcellulose sodium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), polyacrylic acid (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), locust bean flour (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectins, preferably from citrus fruits or apples (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), waxy maize starch (C\*Gel 04201®), sodium alginate (Frimulsion ALG (E401)®), guar flour (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carrageenan (Frimulsion D021®), karaya gum, gellan gum (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomannan (Meyprogat 150®), tara stone flour (Polygum 43/1®), propylene glycol alginate (Protanal-Ester SD-LB®), sodium-hyaluronate, tragacanth, tara gum (Vidogum SP 200®), fermented polysaccharide welan gum

(K1A96), xanthans such as xanthan gum (Xantural 180®). Xanthans are particularly preferred. The names stated in brackets are the trade names by which the materials are known commercially. In general, a quantity of 0.1 to 5 wt. %, relative to the total quantity of the dosage form, of the stated viscosity-increasing agent(s) is sufficient to fulfil the above-stated conditions.

**[0049]** The component (b) viscosity-increasing agents, where provided, are preferably present in the dosage form according to the invention in quantities of  $\approx 5$  mg per dosage unit, i.e. per administration unit.

**[0050]** In a particularly preferred embodiment of the present invention, the viscosity-increasing agents used as component (b) are those which, preferably by extraction from the dosage form with the necessary minimum quantity of aqueous liquid, form a gel which encloses air bubbles. The resultant gels are distinguished by a turbid appearance, which provides the potential abuser with an additional optical warning and discourages him/her from administering the gel parenterally.

**[0051]** The component (C) may also optionally serve as an additional viscosity-increasing agent, which forms a gel with the assistance of a necessary minimum quantity of aqueous liquid.

**[0052]** It is also possible, to arrange the viscosity-increasing component and the other constituents of the dosage form according to the invention spatially separately from one another.

**[0053]** Moreover, in order to discourage and prevent abuse, the dosage form according to the invention may furthermore comprise component (c), namely one or more antagonists for the opioid(s) and/or opiate(s) with potential for abuse, wherein the antagonist is preferably spatially separated from the remaining constituents of the dosage form according to the invention and, when correctly used, do not exert any effect.

**[0054]** Suitable antagonists for preventing the abuse of opioids are known per se to the person skilled in the art and may be present in the dosage form according to the invention as such or in the form of corresponding derivatives, in particular esters or ethers, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the salts or solvates thereof.

**[0055]** The antagonist used is preferably selected from the group comprising naloxone, naltrexone, nalmefene, nalide and nalmexone, in each case optionally in the form of a corresponding physiologically acceptable compound, in particular in the form of a base, a salt or solvate. The corresponding antagonists, where component (c) is provided, are preferably used in a quantity of  $\approx 1$  mg, particularly preferably in a quantity of 3 to 100 mg, very particularly preferably in a quantity of 5 to 50 mg per dosage form, i.e. per administration unit.

**[0056]** The dosage form according to the invention preferably comprises the antagonist component in a conventional therapeutic dose known to the person skilled in the art, particularly preferably in a quantity of twice to three times this dose per administration unit.

**[0057]** If the combination for additional discouragement and prevention of abuse of the dosage form according to the

invention comprises component (d), it may comprise at least one emetic, which is preferably present in a spatially separated arrangement from the other components of the dosage form according to the invention and, when correctly used, is intended not to exert its effect in the body.

**[0058]** Suitable emetics for additionally preventing abuse of an opioid are known per se to the person skilled in the art and may be present in the dosage form according to the invention as such or in the form of corresponding derivatives, in particular esters or ethers, or in each case in the form of corresponding physiologically acceptable compounds, in particular in the form of the salts or solvates thereof.

**[0059]** An emetic based on one or more constituents of ipecacuanha (ipecac) root, preferably based on the constituent emetine may preferably be considered for the dosage form according to the invention, as are, for example, described in "Pharmazeutische Biologie—Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2nd, revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982. The corresponding literature description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

**[0060]** The dosage form according to the invention may preferably comprise the emetic emetine as component (d), preferably in a quantity of  $\approx 3$  mg, particularly preferably of  $\approx 10$  mg and very particularly preferably in a quantity of  $\approx 20$  mg per dosage form, i.e. administration unit.

**[0061]** Apomorphine may likewise preferably be used as an emetic for additional abuse proofing, preferably in a quantity of preferably  $\approx 3$  mg, particularly preferably of  $\approx 5$  mg and very particularly preferably of  $\approx 7$  mg per administration unit.

**[0062]** If the dosage form according to the invention contains component (e) as a further abuse-preventing auxiliary substance, the use of such a dye brings about an intense coloration of a corresponding aqueous solution, in particular when the attempt is made to extract the opioid(s) for parenteral, preferably intravenous administration, which coloration may act as a deterrent to the potential abuser. Oral abuse, which conventionally begins by means of aqueous extraction of the opioid(s), may also be prevented by this coloration. Suitable dyes and the quantities required for the necessary deterrence may be found in WO 03/015531, wherein the corresponding disclosure should be deemed to be part of the present disclosure and is hereby introduced as a reference.

**[0063]** If the dosage form according to the invention contains component (f) as a further abuse-preventing auxiliary substance, this addition of at least one bitter substance and the consequent impairment of the flavour of the dosage form additionally prevents oral and/or nasal abuse.

**[0064]** Suitable bitter substances and the quantities effective for use may be found in U.S. 2003/0064099, the corresponding disclosure of which should be deemed to be the disclosure of the present application and is hereby introduced as a reference. Suitable bitter substances are preferably aromatic oils, preferably peppermint oil, eucalyptus oil, bitter almond oil, menthol, fruit aroma substances, preferably aroma substances from lemons, oranges, limes, grapefruit or mixtures thereof, and/or denatonium benzoate (Bitrex®). Denatonium benzoate is particularly preferably used.

[0065] To ensure once daily administration, the dosage form according to the invention comprises the opioid (s) and/or opiate(s) with potential for abuse at least in part in delayed-release form, wherein the delayed release of the active ingredient may be achieved with the assistance of conventional materials and processes known to the person skilled in the art, for example by embedding the opioid(s) in a delayed-release matrix or by applying one or more delayed-release coatings. Opioid release must, however, be controlled such that the abovementioned conditions are fulfilled in each case, for example that, in the event of correct administration of the dosage form, the opioid(s) are virtually completely released before the optionally present component (c) and/or (d) can exert an impairing effect. In particular, release of the opioid must ensure analgesic action for at least 24 hours.

[0066] If release of the opioid(s) from the dosage form according to the invention is controlled with the assistance of at least one delayed-release coating, the delayed-release coating may consist of conventional materials known to the person skilled in the art.

[0067] In a preferred embodiment of the dosage form according to the invention, the delayed-release coating is preferably based on a water-insoluble, optionally modified natural and/or synthetic polymer or on a natural, semi-synthetic or synthetic wax or on a fat or a fatty alcohol or on a mixture of at least two of the above-stated components.

[0068] To produce a delayed-release coating, the water-insoluble polymers preferably comprise poly(meth)acrylates, particularly preferably poly(C<sub>1-4</sub>)-alkyl(meth)acrylates, poly(C<sub>1-4</sub>)-dialkylamino-(C<sub>1-4</sub>)-alkyl(meth)acrylates and/or the copolymers thereof, very particularly preferably copolymers of ethyl acrylate and methyl methacrylate with a molar ratio of monomers of 2:1 (Eudragit NE30D®), copolymers of ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonium methyl methacrylate chloride with a molar ratio of monomers of 1:2:0.1 (Eudragit RS®), copolymers of ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonium methyl methacrylate chloride with a molar ratio of monomers of 1:2:0.2 (Eudragit RL®) or a mixture of at least two of these above-stated copolymers. These coating materials are commercially obtainable as 30 wt. % aqueous latex dispersions, i.e. as Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® or Eudragit RL30D® and are preferably also used as such as coating material.

[0069] Polyvinyl acetates optionally in combination with further auxiliary substances may likewise preferably be used as water-insoluble polymers for the production of a delayed-release coating for the dosage forms according to the invention. These are commercially obtainable as aqueous dispersions containing 27 wt. % of polyvinyl acetate, 2.5 wt. % of povidone and 0.3 wt. % of sodium lauryl sulfate (Kollicoat SR 30 D®).

[0070] In a further preferred embodiment, the delayed-release coatings for the dosage form according to the invention are based on water-insoluble cellulose derivatives, preferably alkylcelluloses such as for example ethylcellulose, or cellulose esters, such as for example cellulose acetate. The coatings of ethylcellulose or cellulose acetate are preferably applied from an aqueous pseudolatex dispersion. Aqueous ethylcellulose pseudolatex dispersions are commercially obtainable as 30 wt. % dispersions (Aqua-coat®) or as 25 wt. % dispersions (Surelease®).

[0071] If the delayed-release coating is based on a water-insoluble, optionally modified natural and/or synthetic polymer, the coating dispersion or solution may comprise, in addition to the corresponding polymer, a conventional physiologically acceptable plasticiser known to the person skilled in the art, in order to reduce the necessary minimum film temperature.

[0072] Suitable plasticisers are for example lipophilic diesters from an aliphatic or aromatic dicarboxylic acid with C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> and an aliphatic alcohol with C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, such as for example dibutyl phthalate, diethyl phthalate, dibutyl sebacate or diethyl sebacate, hydrophilic or lipophilic esters of citric acid, such as triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl tributyl citrate or acetyl triethyl citrate, polyethylene glycols, propylene glycol, esters of glycerol, such as for example triacetin, Myvacet® (acetylated mono- and diglycerides, C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> to C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>), medium-chain triglycerides (Miglyol®), oleic acid or mixtures of at least two of the stated plasticisers. Aqueous dispersions of Eudragit RS® and optionally Eudragit RL® preferably contain triethyl citrate.

[0073] Preferably, a delayed-release coating for the dosage form according to the invention contains plasticisers in quantities of 5 to 50 wt. %, particularly preferably of 10 to 40 wt. % and very particularly preferably of 10 to 30 wt. %, relative to the quantity of polymer used. In individual cases, for example for cellulose acetate, it is also possible to use larger quantities of plasticisers.

[0074] Moreover, a delayed-release coating may comprise further conventional auxiliary substances known to the person skilled in the art, such as for example slip agents, preferably talcum or glycerol monostearate, colouring pigments, preferably iron oxides or titanium dioxide, or surfactants, such as for example Tween 80®.

[0075] The release profile obtained for the opioid(s) may furthermore be adjusted by conventional options known to the person skilled in the art, such as for example the thickness of the coating or by the use of further auxiliary substances as constituents of the coating. Suitable auxiliary substances are for example hydrophilic or pH-dependent pore formers, such as for example sodium carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, lactose, polyethylene glycol or mannitol or water-soluble polymers, such as for example polyvinylpyrrolidone or water-soluble celluloses, preferably hydroxypropylmethylcellulose or hydroxypropylcellulose.

[0076] The dosage forms according to the invention for release of the opioid(s) may additionally also comprise a coating which is resistant to gastric juices, which dissolves in pH-dependent manner. This coating makes it possible to ensure that the dosage forms according to the invention pass through the stomach undissolved and the opioid(s) is(are) not released until it(they) reach(es) the intestine.

[0077] The coating resistant to gastric juices is preferably based on methacrylic acid/alkyl methacrylate copolymers, preferably methyl methacrylate, such as methacrylic acid or ethylene methacrylate copolymers with a molar ratio of the particular monomers of 1:1 to 1:2, such as Eudragit L®, Eudragit S®, Eudragit L30D-55®, Eudragit FS®.

[0078] A delayed-release coating may be applied by conventional methods known to the person skilled in the art, such as for example by spraying of solutions, dispersions or

suspensions, by melt methods or by powder application methods. The solutions, dispersions or suspensions may be used in the form of aqueous or organic solutions or dispersions. Aqueous dispersions are preferably used in this connection. Organic solvents which may be used are alcohols, for example ethanol or isopropanol, ketones, such as for example acetone, esters, for example ethyl acetate, wherein alcohols and ketones are preferably used. The coating methods are known from the prior art, for example H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991, pages 347 et seq.. They are hereby introduced as a reference and are accordingly deemed to be part of the disclosure.

**[0079]** If the dosage form according to the invention is in multiparticulate form, the delayed-release coating is preferably applied in such a manner that the multiparticulate forms containing the opioid(s) are coated, after the production thereof, with the particular polymers and optionally further auxiliary substances from aqueous and/or organic media, preferably from aqueous media, with the assistance of the fluidised bed method and the coating is preferably simultaneously dried at conventional temperatures in the fluidised bed.

**[0080]** A poly(meth)acrylate-based coating is preferably dried at temperatures in the range from 30 to 50° C., particularly preferably from 35 to 45° C. For cellulose-based coatings, such as for example ethylcellulose, drying preferably proceeds at a temperature in the range from 50 to 80° C., particularly preferably in the range from 55 to 65° C. If necessary, drying may additionally be followed by a temperature-controlled treatment in order to obtain a stable release profile. Delayed release of the active ingredient from the dosage form according to the invention may also be achieved by embedding the opioid(s) in a delayed-release matrix.

**[0081]** Materials which may be used for a delayed-release matrix are preferably physiologically acceptable, hydrophilic polymers, preferably cellulose ethers, cellulose esters and/or acrylic resins. Ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, poly(meth)acrylic acid and/or the derivatives thereof, such as the salts, amides or esters thereof, are particularly preferably used.

**[0082]** Where hydrophobic compounds are used as the delayed-release matrix, fatty acids, fatty alcohols or corresponding esters or ethers or mixtures thereof may be used. Mono- or diglycerides of C12-C30 fatty acids and/or C12-C30 fatty alcohols and/or waxes or mixtures thereof are particularly preferably used as hydrophobic compounds.

**[0083]** It is also possible to use mixtures of the above-stated hydrophilic and hydrophobic matrix materials.

**[0084]** Component (b) as a viscosity-increasing agent may preferably also serve as a material for a delayed-release matrix, if this is permitted by the structure of the dosage form according to the invention.

**[0085]** Component (C) and the optionally present component (D), which serve to obtain the breaking strength of at least 500 N, preferably of 1000 N, which is necessary according to the invention, may optionally also serve as additional delayed-release matrix materials.

**[0086]** Corresponding delayed-release compounds and methods for the delayed release of the dosage forms accord-

ing to the invention and for the application of coatings which are resistant to gastric juices are known to the person skilled in the art, for example from "Coated Pharmaceutical Dosage Forms—Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" by Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers. The corresponding literature description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

**[0087]** The dosage form according to the invention may assume multiparticulate form, preferably the form of microtablets, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets, optionally packaged in capsules or press-moulded into tablets. The multiparticulate forms preferably have a size or size distribution in the range from 0.1 to 3 mm, particularly preferably in the range from 0.5 to 2 mm. Depending on the desired dosage form, conventional auxiliary substances (B) are optionally also used for the formulation of the dosage form.

**[0088]** In a particularly preferred embodiment, the dosage form according to the invention assumes the form of a tablet, a capsule or is in the form of an oral osmotic therapeutic system (OROS), preferably if at least one further abuse-preventing component (a)-(f) is also present.

**[0089]** The abuse-proofed, solid dosage form according to the invention is preferably produced by mixing components (A), (C) and optionally (D), optionally at least one of the additional abuse-preventing components (a)-(f) and optionally further auxiliary substances (B), in particular the delayed-release matrix compounds, and, with preceding or simultaneous exposure to heat, forming the resultant mixture, optionally after pelletisation, into the dosage form by application of force.

**[0090]** Pelletisation may be performed by a melt method or by wet pelletisation.

**[0091]** Mixing of components (A), (C) and optionally (D) and of the optionally present further components (a)-(f) and optionally the further auxiliary substances (B), in particular the delayed-release matrix compounds, may proceed in a mixer known to the person skilled in the art. The mixer may, for example, be a roll mixer, shaking mixer, shear mixer or compulsory mixer.

**[0092]** The resultant mixture is preferably directly formed into the dosage form according to the invention by application of force with preceding or simultaneous exposure to heat. The mixture may, for example, be formed into tablets by direct tableting. In direct tableting with preceding exposure to heat, the material to be press-moulded is heated immediately prior to tableting at least to the softening temperature of component (C) and then pressed.

**[0093]** The resultant mixture of components (A), (C), optionally (D), the optionally present components (a) to (f) and optionally further auxiliary substances (B), in particular the delayed-release matrix compounds, may also first be pelletised and then formed into the dosage form according to the invention by application of force with preceding or simultaneous exposure to heat.

**[0094]** It is also possible to form the resultant mixture containing one or more opioid(s) with potential for abuse

(A) and optionally physiologically acceptable auxiliary substances (B), such as components (a) to (f) and optionally the delayed-release matrix compounds and at least one synthetic or natural polymer (C) and optionally a wax (D), into the dosage form by application of force, optionally to singulate the formed articles and optionally in each case to grade them by size and, after or during heating to at least the softening point of component (C), to expose them to force until the formed articles exhibit a breaking hardness of at least 500 N, preferably of 1000 N, optionally to provide them with a cover, which optionally has delayed-release properties, and optionally to mix all the formed articles together again.

**[0095]** If components (c) and/or (d) and/or (f) are present in the dosage form according to the invention, care must be taken to ensure that they are formulated in such a manner or are present in such a low dose that, when correctly administered, the dosage form is able to bring about virtually no effect which impairs the patient or the efficacy of the opioid(s).

**[0096]** If the dosage form according to the invention contains component (d) and/or (f), the dosage must be selected such that, when correctly orally administered, no negative effect is caused. If, however, the intended dosage of the dosage form is exceeded inadvertently, in particular by children, or in the event of abuse, nausea or an inclination to vomit or a bad flavour are produced. The particular quantity of component (d) and/or (f) which can still be tolerated by the patient in the event of correct oral administration may be determined by the person skilled in the art by simple preliminary testing.

**[0097]** If, however, irrespective of the fact that the dosage form according to the invention is virtually impossible to pulverise, the dosage form containing the components (c) and/or (d) and/or (f) is provided with protection, these components should preferably be used at a dosage which is sufficiently high that, when abusively administered, they bring about an intense negative effect on the abuser. This is preferably achieved by spatial separation of at least the opioid(s) from components (c) and/or (d) and/or (f), wherein the opioid(s) is/are present in at least one subunit (X) and components (c) and/or (d) and/or (f) is/are present in at least one subunit (Y), and wherein, when the dosage form is correctly administered, components (c), (d) and (f) do not exert their effect on taking and/or in the body and the remaining components of the formulation, in particular component (C), are identical.

**[0098]** If the dosage form according to the invention comprises at least 2 of components (c) and (d) or (f), these may each be present in the same or different subunits (Y). Preferably, when present, all the components (c) and (d) and (f) are present in one and the same subunit (Y).

**[0099]** In the case of spatial separation into subunit(s) (X) and subunit(s) (Y) and irrespective of the arrangement of these subunits in the dosage form, a subunit (X) contains the active ingredient in delayed-release form, such that said active ingredient ensures controlled release with once daily administration.

**[0100]** For the purposes of the present invention, subunits are solid formulations, which in each case, apart from conventional auxiliary substances known to the person skilled in the art, contain the opioid(s), at least one polymer

(C) and optionally at least one of the optionally present components (a) and/or (b) and/or (e) or in each case at least one polymer (C) and the antagonist(s) and/or emetic(s) and/or component (e) and/or component (f) and optionally at least one of the optionally present components (a) and/or (b) and optionally the delayed-release matrix compounds. Care must here be taken to ensure that each of the subunits is formulated in accordance with the above-stated process.

**[0101]** One substantial advantage of the separated formulation of the opioid(s) from components (c) or (d) or (f) in subunits (X) and (Y) of the dosage form according to the invention is that, when correctly administered, components (c) and/or (d) and/or (f) are hardly released on taking and/or in the body or are released in such small quantities that they exert no effect which impairs the patient or therapeutic success or, on passing through the patient's body, they are only liberated in locations where they cannot be sufficiently absorbed to be effective. When the dosage form is correctly administered, preferably hardly any of components (c) and/or (d) and/or (f) is released into the patient's body or they go unnoticed by the patient.

**[0102]** The person skilled in the art will understand that the above-stated conditions may vary as a function of the particular components (c), (d) and/or (f) used and of the formulation of the subunits or the dosage form. The optimum formulation for the particular dosage form may be determined by simple preliminary testing. What is vital is that each subunit contains the polymer (C) and has been formulated in the stated manner.

**[0103]** Should, contrary to expectations, the abuser succeed in comminuting such a dosage form according to the invention, which comprises components (c) and/or (e) and/or (d) and/or (f) in subunits (Y), for the purpose of abusing the opioid(s) and obtain a powder which is to be extracted with a suitable extracting agent, not only the opioid(s) but also the particular component (c) and/or (e) and/or (f) and/or (d) will be obtained in a form in which it cannot readily be separated from the opioid(s), such that when the dosage form which has been tampered with is administered, in particular by oral and/or parenteral administration, it will exert its effect immediately on taking and/or in the body combined with an additional negative effect on the abuser corresponding to component (c) and/or (d) and/or (f) or, when the attempt is made to extract the active ingredient, the coloration will act as a deterrent and so prevent abuse of the dosage form.

**[0104]** A dosage form according to the invention, in which the opioid(s) is/are spatially separated from components (c), (d) and/or (e), preferably by formulation in different subunits, may be formulated in many different ways, wherein the corresponding subunits may each be present in the dosage form according to the invention in any desired spatial arrangement relative to one another, provided that the above-stated conditions for the release of components (c) and/or (d), on the one hand, and for release of the opioid, namely controlled release for once daily administration, on the other, are fulfilled.

**[0105]** The person skilled in the art will understand that component(s) (a) and/or (b) which are optionally also present may preferably be formulated in the dosage form according to the invention both in the particular subunits (X) and (Y) and in the form of independent subunits (Y')

corresponding to subunits (X) and (Y), provided that neither the abuse-proofing nor the opioid release over 24 hours in the event of correct administration is impaired by the nature of the formulation and the polymer (C) is included in the formulation and formulation is carried out in accordance with the above-stated processes.

**[0106]** In a preferred embodiment of the dosage form according to the invention, subunits (X) and (Y) are present in multiparticulate form, wherein microtablets, microcapsules, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets are preferred and the same form, i.e. shape, is selected for both subunit (X) and subunit (Y), such that it is not possible to separate subunits (X) from (Y) by mechanical selection. The multiparticulate forms are preferably of a size in the range from 0.1 to 3 mm, preferably of 0.5 to 2 mm.

**[0107]** The subunits (X) and (Y) in multiparticulate form may also preferably be packaged in a capsule or be press-moulded into a tablet, wherein the final formulation in each case proceeds in such a manner that the subunits (X) and (Y) are also retained in the resultant dosage form.

**[0108]** The multiparticulate subunits (X) and (Y) of identical shape should also not be visually distinguishable from one another so that the abuser cannot separate them from one another by simple sorting. This may, for example, be achieved by the application of identical coatings which, apart from this disguising function, may also incorporate further functions, such as, for example, controlled release of one or more opioid(s) or provision of a finish resistant to gastric juices on the particular subunits.

**[0109]** In a further preferred embodiment of the present invention, subunits (X) and (Y) are in each case arranged in layers relative to one another.

**[0110]** The layered subunits (X) and (Y) are preferably arranged for this purpose vertically or horizontally relative to one another in the dosage form according to the invention, wherein in each case one or more layered subunits (X) and one or more layered subunits (Y) may be present in the dosage form, such that, apart from the preferred layer sequences (X)-(Y) or (X)-(Y)-(X), any desired other layer sequences may be considered, optionally in combination with layers containing components (a) and/or (b).

**[0111]** Another preferred dosage form according to the invention is one in which subunit (Y) forms a core which is completely enclosed by the delayed-release subunit (X), wherein a separation layer (Z) may be present between said layers. Such a structure is preferably also suitable for the above-stated multiparticulate forms, wherein both subunits (X) and (Y) and an optionally present separation layer (Z), which must satisfy the hardness requirement according to the invention, are formulated in one and the same multiparticulate form.

**[0112]** In a further preferred embodiment of the dosage form according to the invention, the subunit (X) forms a core, which is enclosed by subunit (Y), wherein the latter comprises at least one channel which leads from the core to the surface of the dosage form.

**[0113]** The dosage form according to the invention may comprise, between one layer of the subunit (X) and one layer of the subunit (Y), in each case one or more, preferably one,

optionally swellable separation layer (Z) which serves to separate subunit (X) spatially from (Y).

**[0114]** If the dosage form according to the invention comprises the layered subunits (X) and (Y) and an optionally present separation layer (Z) in an at least partially vertical or horizontal arrangement, the dosage form preferably takes the form of a tablet, a coextrudate or a laminate.

**[0115]** In one particularly preferred embodiment, the entirety of the free surface of subunit (Y) and optionally at least part of the free surface of subunit(s) (X) and optionally at least part of the free surface of the optionally present separation layer(s) (Z) may be coated with at least one barrier layer (Z') which prevents release of component (c) and/or (e) and/or (d) and/or (f). The barrier layer (Z') must also fulfil the hardness conditions according to the invention.

**[0116]** Another particularly preferred embodiment of the dosage form according to the invention comprises a vertical or horizontal arrangement of the layers of subunits (X) and (Y) and at least one push layer (p) arranged therebetween, and optionally a separation layer (Z), in which dosage form the entirety of the free surface of the layer structure consisting of subunits (X) and (Y), the push layer and the optionally present separation layer (Z) is provided with a semipermeable coating (E), which is permeable to a release medium, i.e. conventionally a physiological liquid, but substantially impermeable to the opioid(s) and to component (c) and/or (d) and/or (f), and wherein this coating (E) comprises at least one opening for release of the opioid(s) in the area of subunit (X).

**[0117]** A corresponding dosage form is known to the person skilled in the art, for example under the name oral osmotic therapeutic system (OROS), as are suitable materials and methods for the production thereof, inter alia from U.S. Pat. No. 4,612,008, U.S. Pat. No. 4,765,989 and U.S. Pat. No. 4,783,337. The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

**[0118]** An osmotic dosage form containing an analgesic opioid and a dye as an aversive agent is likewise known to the person skilled in the art from the prior art (WO 03/015531). The tablet core preferably consists of two layers, an opioid-containing layer and a push layer, wherein the push layer contains the dye as the aversive agent. The corresponding description is hereby introduced as a reference and is deemed to be part of the disclosure.

**[0119]** In a further preferred embodiment of the claimed invention, the subunit (X) of the dosage form according to the invention is in the form of a tablet, the edge face and optionally one of the two main faces of which is covered with a barrier layer (Z) containing component (c) and/or (d) and/or (f).

**[0120]** The person skilled in the art will understand that the auxiliary substances of the subunit(s) (X) or (Y) and of the optionally present separation layer(s) (Z) and/or of the barrier layer(s) (Z') used in formulating the dosage form according to the invention will vary as a function of the arrangement thereof in the dosage form according to the invention, the mode of administration and as a function of the particular opioid, of the optionally present components (a) and/or (b) and/or (e) and of component (c) and/or (d)

and/or (f), while maintaining release of the active ingredient over 24 hours. The materials which have the requisite properties are in each case known per se to the person skilled in the art.

**[0121]** If release of component (c) and/or (d) and/or (f) from subunit (Y) of the dosage form according to the invention is prevented with the assistance of a cover, preferably a barrier layer, the subunit may consist of conventional materials known to the person skilled in the art, providing that it contains at least one polymer (C) to fulfil the hardness condition of the dosage form according to the invention.

**[0122]** If a corresponding barrier layer (Z') is not provided to prevent release of component (c) and/or (d) and/or (f), the materials of the subunits should be selected such that release of the particular component (c) and/or (d) from subunit (Y) is virtually ruled out.

**[0123]** The materials which are stated below to be suitable for production of the barrier layer may preferably be used for this purpose. Preferred materials are those which are selected from the group comprising alkylcelluloses, hydroxyalkylcelluloses, glucans, scleroglucans, mannans, xanthans, copolymers of poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane: sebacic acid], preferably in a molar ratio of 20:80 (marketed under the name Polifeprosan 20®), carboxymethylcelluloses, cellulose ethers, cellulose esters, nitrocelluloses, polymers based on (meth)acrylic acid and the esters thereof, polyamides, polycarbonates, polyalkylenes, polyalkylene glycols, polyalkylene oxides, polyalkylene terephthalates, polyvinyl alcohols, polyvinyl ethers, polyvinyl esters, halogenated polyvinyls, polyglycolides, polysiloxanes and polyurethanes and the copolymers thereof.

**[0124]** Particularly suitable materials may be selected from the group comprising methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (of low, medium or high molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylcellulose, cellulose triacetate, sodium cellulose sulfate, polymethyl methacrylate, polyethyl methacrylate, polybutyl methacrylate, polyisobutyl methacrylate, polyhexyl methacrylate, polyisodecyl methacrylate, polylauryl methacrylate, polyphenyl methacrylate, polymethyl acrylate, polyisopropyl acrylate, polyisobutyl acrylate, polyoctadecyl acrylate, polyethylene, low density polyethylene, high density polyethylene, polypropylene, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polyethylene terephthalate, polyvinyl alcohol, polyvinyl isobutyl ether, polyvinyl acetate and polyvinyl chloride.

**[0125]** Particularly suitable copolymers may be selected from the group comprising copolymers of butyl methacrylate and isobutyl methacrylate, copolymers of methyl vinyl ether and maleic acid of high molecular weight, copolymers of methyl vinyl ether and maleic acid monoethyl ester, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride and copolymers of vinyl alcohol and vinyl acetate.

**[0126]** Further materials which are suitable for formulating the barrier layer are starch-filled polycaprolactone (WO98/20073), aliphatic polyesteramides (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatic and aromatic polyester urethanes (DE 19822979), polyhydroxy-

alkanoates, in particular polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, casein (DE 4 309 528), polylactides and copolylactides (EP 0 980 894 A1). The corresponding descriptions are hereby introduced as a reference and are deemed to be part of the disclosure.

**[0127]** The above-stated materials may optionally be blended with further conventional auxiliary substances known to the person skilled in the art, preferably selected from the group consisting of glyceryl monostearate, semi-synthetic triglyceride derivatives, semi-synthetic glycerides, hydrogenated castor oil, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, polyvinylpyrrolidone, gelatine, magnesium stearate, stearic acid, sodium stearate, talcum, sodium benzoate, boric acid and colloidal silica, fatty acids, substituted triglycerides, glycerides, polyoxyalkylene glycols and the derivatives thereof.

**[0128]** If the dosage form according to the invention comprises a separation layer (Z'), said layer, like the uncovered subunit (Y), may preferably consist of the above-stated materials described for the barrier layer. The person skilled in the art will understand that release of the opioid(s) and/or opiate(s) or of component (c) and/or (d) from the particular subunit may be controlled by the thickness of the separation layer.

#### Method for Determining Breaking Strength

**[0129]** In order to verify whether a polymer or a wax may be used as component (C) or (D) respectively, the polymer or wax is press-moulded to form a tablet with a diameter of 10 mm and a height of 5 mm using a force of 150 N at a temperature which at least corresponds to the softening point of the polymer or wax and is determined with the assistance of a DSC diagram of the polymer or wax. Using tablets produced in this manner, breaking strength is determined with the apparatus described below in accordance with the method for determining the breaking strength of tablets published in the European Pharmacopoeia 1997, page 143, 144, method no. 2.9.8. The apparatus used for the measurement is a "Zwick Z 2.5" materials tester, Fmax=2.5 kN, draw max. 1150 mm with the setup comprising a column and a spindle, clearance behind of 100 mm, a test speed of 0.1800 mm/min and testControl software. Measurement was performed using a pressure piston with screw-in inserts and a cylinder (diam. 10 mm), a force transducer, (Fmax. 1 kN, diameter=8 mm, class 0.5 from 10 N, class 1 from 2 N to ISO 7500-1, with manufacturer's test certificate M to DIN 55350-18, Zwick gross force Fmax=1.45 kN) (all apparatus from Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany).

**[0130]** The tablets deemed to be resistant to breaking under a specific load include not only those which have not broken but also those which may have suffered plastic deformation under the action of the force.

**[0131]** The breaking strength of the dosage forms according to the invention is determined using the same measurement method.

**[0132]** The invention is explained below with reference to Examples. These explanations are given merely by way of example and do not restrict the general concept of the invention.

## EXAMPLE 1

## a) Production of an Abuse-proofed Tablet Containing Oxycodone

[0133] The quantities of oxycodone hydrochloride, polyethylene oxide powder and hydroxypropylmethylcellulose (Metholose 90 SH 100 000) as the delayed-release matrix material listed in Table 1 were mixed in a free-fall mixer. The tableting tool, which consists of die, top punch and bottom punch with a diameter of 10 mm, was heated to 90° C. in a heating cabinet. 600 mg portions of the powder mixture were press-moulded by means of the heated tool, the pressure being maintained for at least 15 seconds.

TABLE 1

Components	Per tablet	Complete batch
Oxycodone HCl	80.0 mg	40.0 g
Polyethylene oxide, NF, MW 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	470.0 mg	235.0 g
Hydroxypropylmethylcellulose 100 000	50.0 mg	25.0 g
mPas (Metholose 90 SH 100 000)		
Total weight	600.0 mg	300.0 g

[0134] The breaking strength of the tablets is determined using the above-described method. No breakage occurred when a force of 500 N was applied. The tablets could not be comminuted using a hammer, nor with the assistance of a pestle and mortar.

## In Vitro Release From the Tablets Produced According to a)

[0135] In vitro release of oxycodone hydrochloride from the tablets produced according to a) was determined in a paddle stirrer apparatus with sinker according to the method described in the European Pharmacopoeia. The temperature of the release medium was 37° C. and the rotational speed of the stirrer 75 min<sup>-1</sup>. The release medium used was intestinal juice, pH 6.8. The quantity of oxycodone hydrochloride released in each case into the dissolution medium at any one time was determined by spectrophotometry. The percentage released quantity, relative to the total quantity of oxycodone hydrochloride, at each point in time is shown in Table 2.

TABLE 2

Time, minutes	Released quantity, wt. %
30	11
240	40
480	61
720	76
1080	92
1440	97

1. An abuse-proofed oral dosage form with controlled opioid release for once daily administration, characterised in that it comprises at least one opioid with potential for abuse (A) and/or one of the physiologically acceptable compounds thereof, at least one synthetic or natural polymer (C), optionally delayed-release auxiliary substances, optionally physiologically acceptable auxiliary substances (B), optionally a wax (D) and optionally at least one delayed-release

coating, component (C) or (D) in each case exhibiting a breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N.

2. A dosage form according to claim 1, characterised in that the opioid is at least one opioid selected from among the group comprising oxycodone, hydromorphone, morphine, tramadol, the stereoisomers thereof, the enantiomers thereof, the diastereomers thereof in any desired mixtures, the physiologically acceptable compounds thereof, preferably salts and solvates and the derivatives thereof, preferably esters or ethers.

3. A dosage form according to claim 1, characterised in that, the opioid used was at least one opioid selected from among the group comprising (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1RS,2RS)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)phenol, the physiologically acceptable salts thereof, preferably hydrochlorides, physiologically acceptable enantiomers, stereoisomers, diastereoisomers and racemates and the physiologically acceptable derivatives thereof, preferably ethers, esters or amides.

4. A dosage form according to claim 1, characterised in that it is in the form of a tablet.

5. A dosage form according to claim 1, characterised in that it is in multiparticulate form, preferably in the form of microtablets, micropellets, granules, spheroids, beads or pellets, optionally press-moulded into tablets or packaged in capsules.

6. A dosage form according to claim 1, characterised in that the polymer (C) is at least one polymer selected from among the group comprising polyethylene oxides, polyethylenes, polypropylenes, polyvinyl chlorides, polycarbonates, polystyrenes, polyacrylates, and the copolymers thereof, preferably a polyethylene oxide.

7. A dosage form according to claim 6, characterised in that the polyethylene oxide is of high molecular weight.

8. A dosage form according to claim 6, characterised in that the polymer (C) is a water-soluble or water-swelling polymer.

9. A dosage form according to claim 1, characterised in that the wax (D) is at least one natural, semi-synthetic or synthetic wax with a softening point of  $\geq 60^\circ$  C.

10. A dosage form according to claim 9, characterised in that the wax (D) is carnauba wax or beeswax.

11. A dosage form according to claim 1, characterised in that the component(s) (C) and optionally (D) are present in such quantities that the dosage form exhibits a breaking strength of at least 500 N, preferably of 1000 N.

12. A dosage form according to claim 1, characterised in that the active ingredient is present in a delayed-release matrix.

13. A dosage form according to claim 1, characterised in that component (C) and/or component (D) also serves as an additional delayed-release component.

14. A dosage form according to claim 1, characterised in that it comprises a delayed-release coating.

15. A dosage form according to claim 1, characterised in that it comprises at least one of the following components (a)-(f) as the auxiliary substance (B):

(a) at least one substance which irritates the nasal passages and/or pharynx,



(b) at least one viscosity-increasing agent, which, with the assistance of a necessary minimum quantity of an aqueous liquid, preferably as an aqueous extract obtained from the dosage form, forms a gel which preferably remains visually distinguishable when introduced into a further quantity of an aqueous liquid,

(c) at least one antagonist for each of the opioids with potential for abuse,

(d) at least one emetic,

(e) at least one dye as an aversive agent,

(f) at least one bitter substance.

**16.** A dosage form according to claim 1, characterised in that it comprises as the viscosity-increasing agent at least one polymer selected from among the group comprising carboxymethylcellulose sodium, polyacrylic acid, locust bean flour, pectin, waxy maize starch, alginate, guar flour, iota-carrageenan, karaya gum, gellan gum, galactomannan, tara stone flour, propylene glycol alginate, hyaluronate, tragacanth, tara gum, fermented polysaccharide welan gum and xanthan.

**17.** A dosage form according to claim 1, characterised in that component (C) serves as an additional viscosity-increasing agent.

**18.** A process for the production of a dosage form according to claim 1, characterised in that

(1) components (A), (C), optionally (B) and optionally (D) and optionally delayed-release matrix compounds are mixed and

(2) the resultant mixture, optionally after pelletisation, is formed into the dosage form by application of force optionally with preceding or simultaneous exposure to heat and is optionally provided with a delayed-release coating.

**19.** A process according to claim 18, characterised in that pelletisation is performed by a melt method.

**20.** A process according to claim 18, characterised in that pelletisation is performed by wet method.

**21.** A process for the production of a dosage form according to claim 1, characterised in that

(1) a mixture containing components (A), (C), optionally (B) and optionally (D) and optionally delayed-release matrix compounds is formed into formed articles by application of force,

(2) the formed articles obtained are optionally singulated and optionally in each case graded by size and

(3) after or during heating to at least the softening point of component (C), the formed articles are exposed to force until the formed articles exhibit breaking hardness of at least 500 N, preferably of 1000 N,

(4) are optionally provided with an optionally delayed-release coating and the formed articles are optionally all mixed together again.

**22.** A dosage form obtainable by processes according to claim 18.

\* \* \* \* \*